

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
16 août 2001 (16.08.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/58868 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 209/42**, C07K 1/02

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/01026

(22) Date de dépôt international : 5 avril 2001 (05.04.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/04379 6 avril 2000 (06.04.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **ADIR  
ET COMPAGNIE** [FR/FR]; 1, rue Carle Hébert, F-92415  
Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **LAN-  
GLOIS, Pascal** [FR/FR]; 26, Les Bosquets, F-76210 Saint  
Eustache la Forêt (FR). **TURBE, Hugues** [FR/FR]; 181,  
rue Emile Eliot, F-76360 Villers-Ecalles (FR).

(74) Représentant commun : **ADIR ET COMPAGNIE**; 1,  
rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet curasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

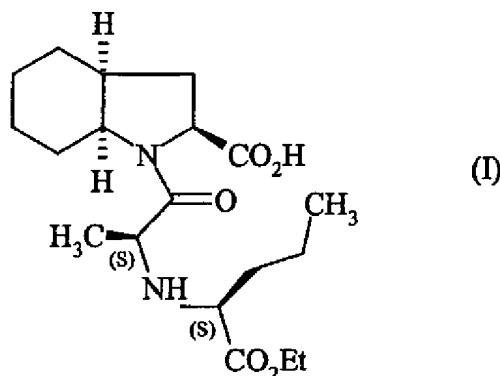
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues
- sur requête du déposant, avant l'expiration du délai men-  
tionné à l'article 21.2)a)

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESIS OF PERINDOPRIL AND ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS

(54) Titre : PROCEDE DE SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES



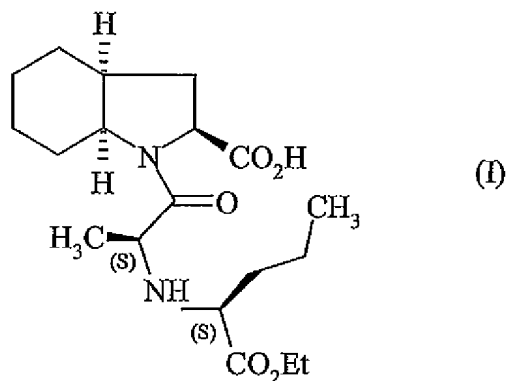
(57) Abstract: The invention concerns a method for synthesis of  
perindopril of formula (I) and its pharmaceutically acceptable salts.

(57) Abrégé : Procédé de synthèse industrielle du perindopril de for-  
mule (I) et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

WO 01/58868 A1

## PROCÉDE DE SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

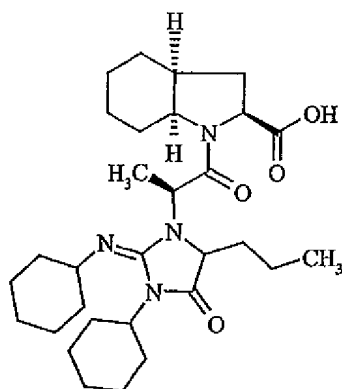
Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industrielle performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement, et surtout avec une excellente pureté.

Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de l'ester benzylique de l'acide (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester éthylique de la N-[(*S*)-1-carboxybutyl]-(*S*)-alanine, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

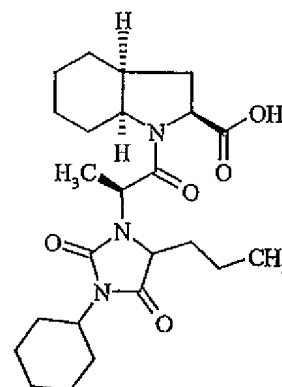
5 Ce procédé présente l'avantage de conduire au perindopril avec un bon rendement, à partir de matières premières dont la synthèse industrielle est décrite.

Cependant, la pureté du perindopril obtenu par ce procédé n'est pas satisfaisante, ce qui nécessite une étape de purification pour parvenir au perindopril avec une qualité permettant son emploi comme principe actif pharmaceutique.

10 En effet, dans les conditions décrites dans ce brevet, le perindopril obtenu est contaminé dans des proportions importantes par les impuretés de formules (II) et (III) :



(II)

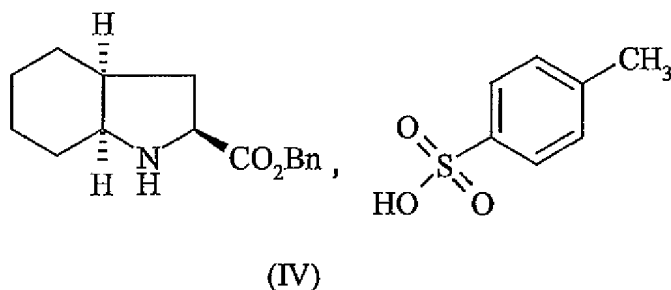


(III)

La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industrielle conduisant au perindopril avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique, et dont les taux en impuretés de formules (II) et (III) sont respectivement inférieurs à 0,2 % et 0,1 %.

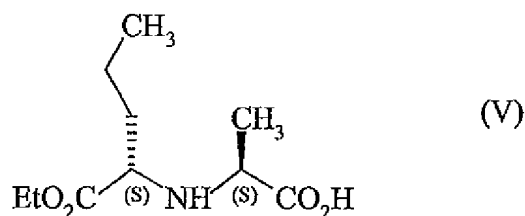
Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril caractérisé en ce que l'on met en réaction l'ester benzylique de formule (IV) :

- 3 -

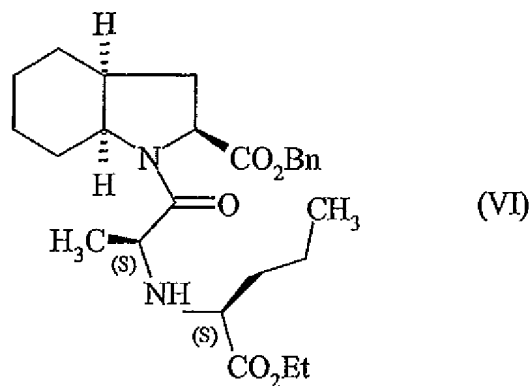


dans laquelle Bn représente le groupement benzyle,

avec le composé de formule (V) :



- 5 dans l'acétate d'éthyle,  
 en présence d'une quantité de 1-hydroxybenzotriazole comprise entre 0,4 et 0,6 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé et d'une quantité de dicyclohexylcarbodiimide comprise entre 1 et 1,2 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé,  
 en l'absence de triéthylamine ou en présence d'une quantité de triéthylamine inférieure ou  
 10 égale à 1 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé, préférentiellement inférieure ou égale à 0,25 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé,  
 à une température comprise entre 20 et 77°C,
- pour conduire après isolement au composé de formule (VI) :



dans laquelle Bn représente le groupement benzyle,

dont on déprotège le groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique, pour conduire au perindopril de formule (I),

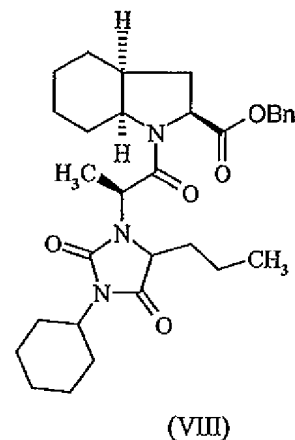
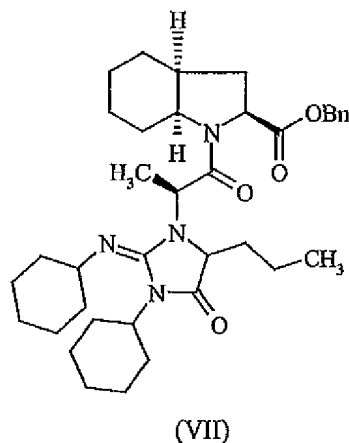
et que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le sel de tert-butylamine.

Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

- Le couplage en milieu alcalin de l'ester benzylique de formule (IV) avec le composé de formule (V) a été décrit dans le brevet EP 0 308 341.

Cependant, dans les conditions décrites (utilisation de 3 moles de composé de formule (V), 3 moles de triéthylamine, 3,8 moles de 1-hydroxybenzotriazole et 2,9 moles de dicyclohexylcarbodiimide par mole de composé de formule (IV) engagé), il se forme de nombreux produits secondaires.

En particulier, le composé de formule (VI) obtenu contient dans des proportions importantes (5 à 15 %) les impuretés de formules (VII) et (VIII), qui lors de la débenzylation conduisent aux impuretés de formules (II) et (III).



- La demanderesse a trouvé que, de manière inattendue, la diminution, voire la suppression de la triéthylamine dans l'étape de couplage permettait de limiter le taux en impuretés de formules (VII) et (VIII) dans le composé de formule (VI) à moins de 1,5 %.
- L'hydrogénation catalytique du composé de formule (VI) ainsi obtenu conduit au perindopril avec une pureté bien meilleure, et notamment avec des taux en impuretés de formules (II) et (III) inférieurs respectivement à 0,2 % et 0,1 %.
- De plus, la diminution, dans l'étape de couplage, de la quantité en composé de formule (V), en 1-hydroxybenzotriazole et en dicyclohexylcarbodiimide, permettent d'obtenir un rendement aussi bon en composé de formule (VI) qu'avec des quantités de réactifs plus importantes, rendant ainsi le procédé beaucoup plus avantageux à l'échelle industrielle.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

**Exemple 1 : (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle :**

Dans un réacteur sous agitation sont introduits 1 kg de paratoluènesulfonate de l'ester benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique, 0,06 kg de triéthylamine, 4,6 l d'acétate d'éthyle puis, après 10 mn d'agitation à température ambiante, 0,52 kg de N-[(S)-carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine, 0,15 kg de 1-hydroxybenzotriazole et

0,5 kg de dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange hétérogène est ensuite porté à 30°C pendant 3h sous bonne agitation, puis il est refroidi à 0°C et filtré.

Le filtrat est ensuite lavé, puis évaporé à sec pour conduire au produit attendu avec un rendement de 92%.

5     **Exemple 2 :** *Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique :*

Le résidu obtenu dans le stade précédent (1 kg) est mis en solution dans 1 l de méthylcyclohexane et transféré dans un hydrogénateur, puis 0,13 kg de charbon palladié à 5% en suspension dans 0,4 l de méthylcyclohexane sont ajoutés, suivis de 3,2 l d'eau.

10    Le mélange est ensuite hydrogéné sous une pression de 0,5 bar, à une température comprise entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

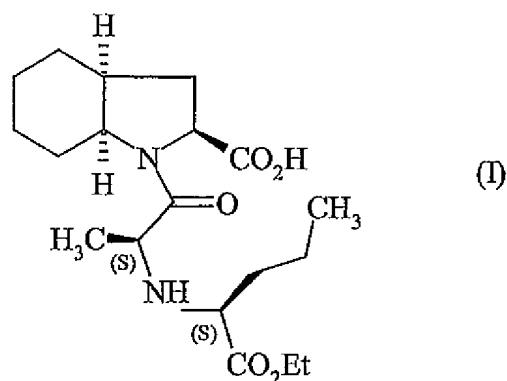
Après filtration du catalyseur, la phase aqueuse du filtrat est lavée par du méthylcyclohexane, puis lyophilisée pour conduire au produit attendu avec un rendement de 94%.

15    **Exemple 3 :** *Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique :*

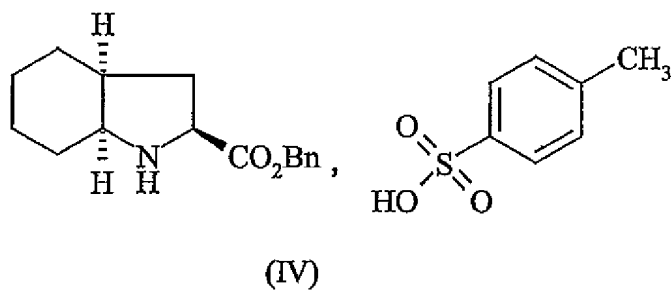
Le lyophilisat obtenu dans le stade précédent (1 kg) est mis en solution dans 14 l d'acétate d'éthyle, puis 0,2 kg de tert-butylamine et 2 l d'acétate d'éthyle sont ajoutés.

20    La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C.

Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétate d'éthyle, séché puis broyé pour conduire au produit attendu avec un rendement de 95%.

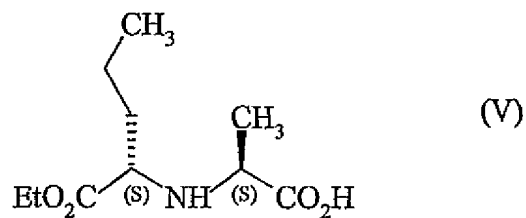
**REVENDICATIONS****1. Procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I)**

et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on met en réaction  
5 l'ester benzylique de formule (IV) :



dans laquelle Bn représente le groupement benzyle,

avec le composé de formule (V) :



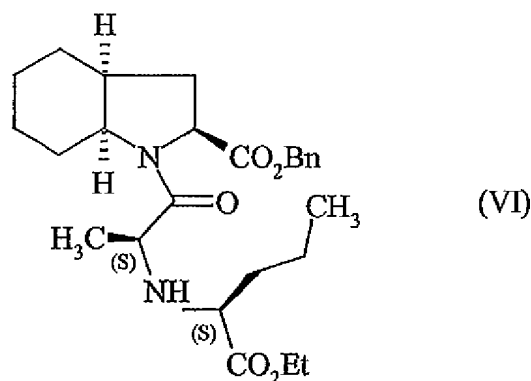


dans l'acétate d'éthyle,

en présence d'une quantité de 1-hydroxybenzotriazole comprise entre 0,4 et 0,6 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé et d'une quantité de dicyclohexylcarbodiimide comprise entre 1 et 1,2 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé,

5 en l'absence de triéthylamine ou en présence d'une quantité de triéthylamine inférieure ou égale à 1 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé,  
à une température comprise entre 20 et 77°C,

pour conduire après isolement au composé de formule (VI) :



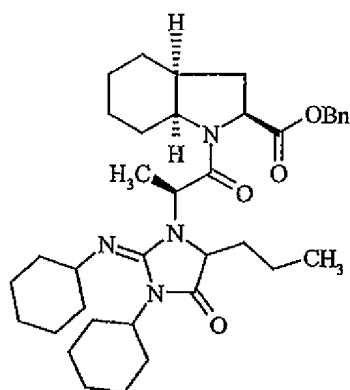
10 dans laquelle Bn représente le groupement benzyle,

dont on déprotège le groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique, pour conduire au perindopril de formule (I),  
que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable.

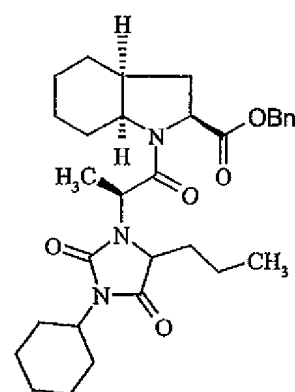
15 2. Procédé de synthèse selon la revendication 1 du perindopril sous sa forme de sel de tert-butylamine.

3. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de couplage est effectuée en l'absence de triéthylamine.

4. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de couplage est effectuée en présence d'une quantité de triéthylamine inférieure ou égale à 1 mole par mole de composé de formule (IV) engagé.
5. Procédé de synthèse selon la revendication 4, caractérisé en ce que la réaction de couplage est effectuée en présence d'une quantité de triéthylamine inférieure ou égale à 0,25 mole par mole de composé de formule (IV) engagé.
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est obtenu avec un taux en impuretés de formules (VII) et (VIII) qui est inférieur à 1,5 %.

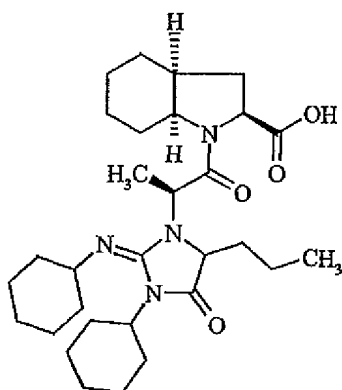


(VII)

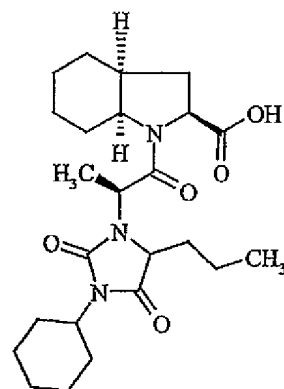


(VIII)

7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le perindopril est obtenu avec des taux en impuretés de formules (II) et (III) qui sont respectivement inférieurs à 0,2 % et 0,1 %.



(II)



(III)

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D209/42 C07K1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 308 341 A (ADIR) 22 March 1989 (1989-03-22) cited in the application * exemple 1, stade 3; revendications 1, 15, 16*	1-7
Y	<p>---</p> <p>VINCENT M ET AL: "SYNTHESIS AND ACE INHIBITORY ACTIVITY OF THE STEREOISOMERS OF PERINDOPRIL (S 9490) AND PERINDOPRILATE (S 9780)" DRUG DESIGN AND DISCOVERY, XX, HARWOOD ACADEMIC PUBLISHERS GMBH, vol. 9, no. 1, 1992, pages 11-28, XP000885876 ISSN: 1055-9612 * schema II; page 27 *</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 June 2001

Date of mailing of the international search report

22/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 116 842 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 29 August 1984 (1984-08-29) page 6 -page 7 -----	1-7
A	EP 0 049 658 A (ADIR) 14 April 1982 (1982-04-14) cited in the application * exemple 3, stade D; exemple 17 * -----	1-7
A	EP 0 309 324 A (ADIR) 29 March 1989 (1989-03-29) claim 17 -----	1-7

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0308341	A	22-03-1989	FR 2620709 A	24-03-1989
			AT 59047 T	15-12-1990
			AU 2236288 A	23-03-1989
			CA 1336348 A	18-07-1995
			CA 1338015 A	30-01-1996
			DE 3861275 D	24-01-1991
			DK 515188 A	18-03-1989
			GR 3001539 T	23-11-1992
			IE 61453 B	02-11-1994
			JP 1110696 A	27-04-1989
			JP 1831914 C	29-03-1994
			JP 5043717 B	02-07-1993
			NZ 226224 A	26-09-1990
			OA 8915 A	31-10-1989
			PT 88527 A,B	01-10-1988
			US 4914214 A	03-04-1990
			ZA 8806932 A	30-05-1989
EP 0116842	A	29-08-1984	DE 3302125 A	26-07-1984
			AU 567124 B	12-11-1987
			AU 2364584 A	26-07-1984
			CA 1243032 A	11-10-1988
			DK 26784 A	23-07-1984
			ES 529035 D	16-04-1985
			ES 8505518 A	16-09-1985
			FI 840206 A,B,	23-07-1984
			JP 59139382 A	10-08-1984
			NO 840212 A,B,	23-07-1984
			US 4766129 A	23-08-1988
			US 4826855 A	02-05-1989
			US 4555511 A	26-11-1985
			US 4683238 A	28-07-1987
			ZA 8400439 A	25-09-1985
EP 0049658	A	14-04-1982	FR 2491469 A	09-04-1982
			FR 2503155 A	08-10-1982
			AT 7910 T	15-06-1984
			AU 542611 B	28-02-1985
			AU 7594981 A	08-04-1982
			DD 201783 A	10-08-1983
			DE 3164201 D	19-07-1984
			DK 434381 A,B,	03-04-1982
			EG 15361 A	30-04-1987
			ES 505999 D	16-04-1983
			ES 8305723 A	16-07-1983
			FI 813034 A,B,	03-04-1982
			GR 75016 A	12-07-1984
			HU 185147 B	28-12-1984
			IE 51821 B	01-04-1987
			IL 63940 A	30-06-1985
			JP 1032239 B	29-06-1989
			JP 1712706 C	27-11-1992
			JP 57091974 A	08-06-1982
			KR 8601875 B	24-10-1986
			LT 2504 R	15-02-1994
			LU 88262 A	03-02-1994
			LV 5484 A	10-03-1994
			MX 6654 E	01-10-1985

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0049658 A		NO 813339 A,B,	05-04-1982
		NZ 198535 A	28-09-1984
		OA 6914 A	31-05-1983
		PH 17516 A	13-09-1984
		PT 73755 A,B	01-11-1981
		SU 1153827 A	30-04-1985
		US 4508729 A	02-04-1985
		US 4565819 A	21-01-1986
		US 4644008 A	17-02-1987
		US 4616029 A	07-10-1986
		US 4616031 A	07-10-1986
		US 4616030 A	07-10-1986
		YU 236681 A	30-09-1983
		ZA 8106844 A	29-09-1982
EP 0309324 A	29-03-1989	FR 2620700 A	24-03-1989
		AT 61567 T	15-03-1991
		AU 2235688 A	23-03-1989
		DE 3862006 D	18-04-1991
		DK 515288 A	18-03-1989
		ES 2034324 T	01-04-1993
		GR 3001874 T	23-11-1992
		HK 55196 A	03-04-1996
		IE 60995 B	07-09-1994
		JP 1110651 A	27-04-1989
		JP 2009265 C	11-01-1996
		JP 7025723 B	22-03-1995
		JP 2524489 B	14-08-1996
		JP 7206792 A	08-08-1995
		NZ 226222 A	26-06-1990
		OA 8941 A	31-10-1989
		PT 88530 A,B	01-10-1988
		ZA 8806933 A	30-05-1989

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07D209/42 C07K1/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 308 341 A (ADIR) 22 mars 1989 (1989-03-22) cité dans la demande * exemple 1, stade 3; revendications 1, 15, 16*	1-7
Y	--- VINCENT M ET AL: "SYNTHESIS AND ACE INHIBITORY ACTIVITY OF THE STEREOISOMERS OF PERINDOPRIL (S 9490) AND PERINDOPRILATE (S 9780)" DRUG DESIGN AND DISCOVERY, XX, HARWOOD ACADEMIC PUBLISHERS GMBH, vol. 9, no. 1, 1992, pages 11-28, XP000885876 ISSN: 1055-9612 * schema II; page 27 * --- -/--	1-7

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 juin 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/06/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 116 842 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 29 août 1984 (1984-08-29) page 6 -page 7 -----	1-7
A	EP 0 049 658 A (ADIR) 14 avril 1982 (1982-04-14) cité dans la demande * exemple 3, stade D; exemple 17 * ----	1-7
A	EP 0 309 324 A (ADIR) 29 mars 1989 (1989-03-29) revendication 17 -----	1-7



Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0308341 A	22-03-1989	FR 2620709 A	24-03-1989
		AT 59047 T	15-12-1990
		AU 2236288 A	23-03-1989
		CA 1336348 A	18-07-1995
		CA 1338015 A	30-01-1996
		DE 3861275 D	24-01-1991
		DK 515188 A	18-03-1989
		GR 3001539 T	23-11-1992
		IE 61453 B	02-11-1994
		JP 1110696 A	27-04-1989
		JP 1831914 C	29-03-1994
		JP 5043717 B	02-07-1993
		NZ 226224 A	26-09-1990
		OA 8915 A	31-10-1989
		PT 88527 A,B	01-10-1988
		US 4914214 A	03-04-1990
		ZA 8806932 A	30-05-1989
EP 0116842 A	29-08-1984	DE 3302125 A	26-07-1984
		AU 567124 B	12-11-1987
		AU 2364584 A	26-07-1984
		CA 1243032 A	11-10-1988
		DK 26784 A	23-07-1984
		ES 529035 D	16-04-1985
		ES 8505518 A	16-09-1985
		FI 840206 A,B,	23-07-1984
		JP 59139382 A	10-08-1984
		NO 840212 A,B,	23-07-1984
		US 4766129 A	23-08-1988
		US 4826855 A	02-05-1989
		US 4555511 A	26-11-1985
		US 4683238 A	28-07-1987
		ZA 8400439 A	25-09-1985
EP 0049658 A	14-04-1982	FR 2491469 A	09-04-1982
		FR 2503155 A	08-10-1982
		AT 7910 T	15-06-1984
		AU 542611 B	28-02-1985
		AU 7594981 A	08-04-1982
		DD 201783 A	10-08-1983
		DE 3164201 D	19-07-1984
		DK 434381 A,B,	03-04-1982
		EG 15361 A	30-04-1987
		ES 505999 D	16-04-1983
		ES 8305723 A	16-07-1983
		FI 813034 A,B,	03-04-1982
		GR 75016 A	12-07-1984
		HU 185147 B	28-12-1984
		IE 51821 B	01-04-1987
		IL 63940 A	30-06-1985
		JP 1032239 B	29-06-1989
		JP 1712706 C	27-11-1992
		JP 57091974 A	08-06-1982
		KR 8601875 B	24-10-1986
		LT 2504 R	15-02-1994
		LU 88262 A	03-02-1994
		LV 5484 A	10-03-1994
		MX 6654 E	01-10-1985

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0049658 A		NO 813339 A,B,	05-04-1982
		NZ 198535 A	28-09-1984
		OA 6914 A	31-05-1983
		PH 17516 A	13-09-1984
		PT 73755 A,B	01-11-1981
		SU 1153827 A	30-04-1985
		US 4508729 A	02-04-1985
		US 4565819 A	21-01-1986
		US 4644008 A	17-02-1987
		US 4616029 A	07-10-1986
		US 4616031 A	07-10-1986
		US 4616030 A	07-10-1986
		YU 236681 A	30-09-1983
		ZA 8106844 A	29-09-1982
EP 0309324 A	29-03-1989	FR 2620700 A	24-03-1989
		AT 61567 T	15-03-1991
		AU 2235688 A	23-03-1989
		DE 3862006 D	18-04-1991
		DK 515288 A	18-03-1989
		ES 2034324 T	01-04-1993
		GR 3001874 T	23-11-1992
		HK 55196 A	03-04-1996
		IE 60995 B	07-09-1994
		JP 1110651 A	27-04-1989
		JP 2009265 C	11-01-1996
		JP 7025723 B	22-03-1995
		JP 2524489 B	14-08-1996
		JP 7206792 A	08-08-1995
		NZ 226222 A	26-06-1990
		OA 8941 A	31-10-1989
		PT 88530 A,B	01-10-1988
		ZA 8806933 A	30-05-1989